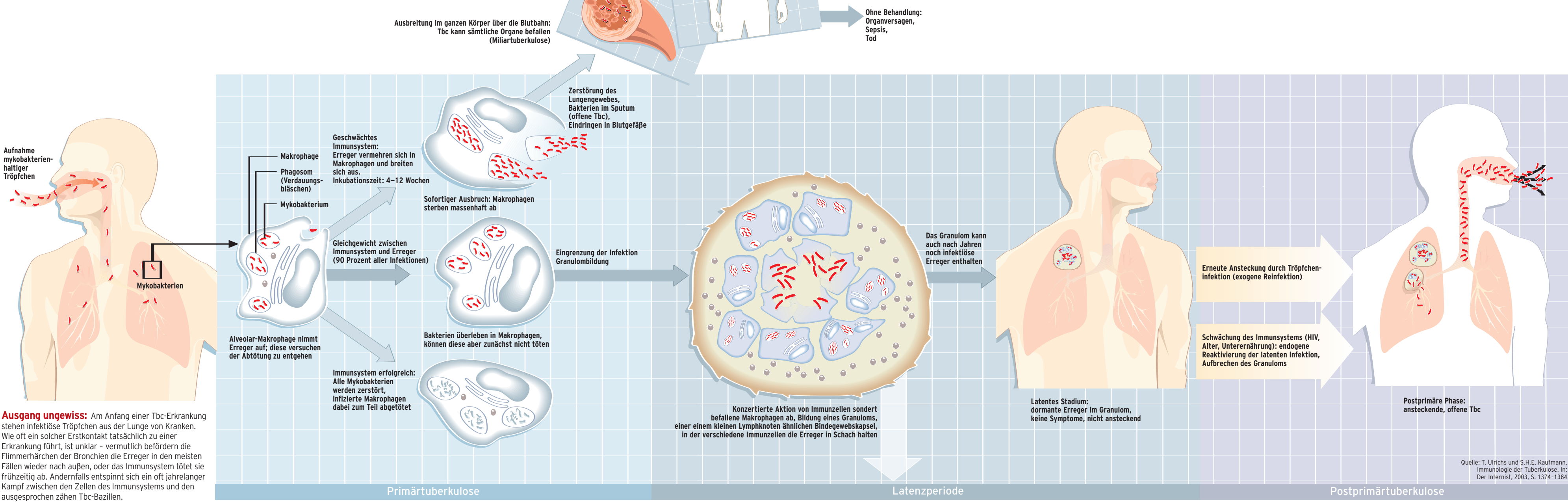


Tuberkulose Die Krankheit schien schon besiegt, doch seit dem Ende der

Sowjetunion ist die Schwindsucht wieder auf dem Vormarsch

# Eine GEISSEL

# kehrt zurück



**Ausgang ungewiss:** Am Anfang einer Tbc-Erkrankung stehen infektiöse Tröpfchen aus der Lunge von Kranken. Wie oft ein solcher Erstkontakt tatsächlich zu einer Erkrankung führt, ist unklar - vermutlich befördern die Filmmärchen der Bronchien die Erreger in den meisten Fällen wieder nach außen, oder das Immunsystem tötet sie frühzeitig ab. Andersfalls entspinnt sich ein oft jahrelanger Kampf zwischen den Zellen des Immunsystems und den ausgesprochen zählen Tbc-Bazillen.

Quelle: T. Ulrich und S.H.E. Kaufmann, Immunologie der Tuberkulose, 10. Aufl., Elsevier, 2003, S. 1374-1384

## Das russische Gesundheitssystem ist marode, resistente Tbc-Erreger haben leichtes Spiel.

VON GEORG RÜSCHEMEYER

Moskau. Alexey Kuzmin hat sie, die gehörige Portion Optimismus, die man als Arzt in einer Moskauer Tuberkuloseklinik braucht. „Ich bin immun gegen die Tuberkulose. Und damit das auch so bleibt, esse ich viel, vor allem viel Fleisch“, sagt der junge, etwas lethargisch wirkende Pulmologe, dessen Körper von der Effektivität seiner persönlichen Diät zeugt. „Damit unsere Abwehrkräfte stark bleiben, haben wir hier außerdem nur Sechsstunden-Schichten und mehr Urlaub als die Kollegen auf anderen Stationen“, fügt er in gebrochenem Englisch hinzu. Und so führt Kuzmin, nur durch seinen Arztkittel geschützt, durch die Klinik des Zentralen Tuberkulose-Forschungsinstituts in Moskau (CTR), gefolgt von seinem mit grünem Wegwerfkleid, Haarnetz, Schuhüberziehern und Atemschutzmaske vor einer möglichen Tröpfcheninfektion behüteten Besuchern.

Viele seiner Patienten auf der Erwaachsenstation im dritten Stock eines der allgegenwärtigen Plattenbauten kommen von weiter her, um sich in der russischen Hauptstadt behandeln zu lassen.

Laien kaum zu übersehen sind. „1998 wurde bei ihm erstmals eine bereits fortgeschrittene Tbc festgestellt, inzwischen ist der linke Lungenflügel völlig zerstört“, fasst sein Arzt zusammen.

Wie die meisten Patienten am auf schwere Fälle spezialisierten CTRI ist der etwa Fünfzigjährige das Opfer eines mehrfach resistenten Tbc-Stammes. Als „multidrug resistant“ (MDR) bezeichnet man Stämme von *Mycobacterium tuberculosis*, die nicht mehr auf die beiden wichtigsten Tbc-Antibiotika Isoniazid und Rifampicin reagieren. Oft kommen weitere Resistenzen gegen die verbleibenden drei bewährten Tuberkulostatika hinzu. Was dann bleibt, sind die Wirkstoffe der „Second Line“, mit all ihren Nachteilen. Weil sie weniger gut wirken als die „First Line“-Medikamente, verlängert sich die Therapie von sechs Monaten auf fast zwei Jahre, die Erfolgsaussichten sind trotzdem schlechter. Dabei verursachen sie stärkere Nebenwirkungen und sind aufgrund der um ein Vielfaches höheren Kosten in vielen Ländern der Welt kaum verfügbar - selbst am CTRI können die Ärzte nicht immer die optimale Wirkstoffkombination verschreiben.

„Resistenzen gegen Antibiotika bilden sich vor allem dann, wenn die Medikamente unregelmäßig, in zu geringer Dosis oder nach der sich anfänglich meist bald einstellenden Linderung der Symptome überhaupt nicht mehr genommen

vor zehn Jahren gibt es inzwischen ein ausgeprägtes Problembewusstsein in der russischen Politik, aber gerade in ländlicheren Regionen ist man noch völlig veraltet. Strategien für Diagnose und Therapie verhaftet“, sagt Timo Ulrichs, der neuerdings der Sektion Tuberkulose des im vergangenen Oktober gegründeten Koch-Metschnikow-Forschungsinstituts vorsteht, einer deutsch-russischen Forschungsinitiative zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Regelmäßig fliegt er nun in die ehemaligen Sowjetrepubliken, um gemeinsame Forschungsprojekte voranzutreiben und Gesundheitspersonal zu schulen. „Wir versuchen so, die Umsetzung der international anerkannten Standards für Diagnose und Therapie voranzutreiben.“

DOTS - vorzeitig Observed Treatment, Short Course - heißt diese Strategie, mit der die WHO seit den neunziger Jahren der sich weltweit ausbreitenden Tuberkulose den Kampf angesagt hat. Die Kernidee erscheint einfach genug: Um sicherzugehen zu können, dass sich der Patient an die verordnete Therapie hält, nimmt er seine Medikamente mit den Augen eines Mitarbeiters der Gesundheitsbehörde ein, sei es in einer Klinik oder zu Hause. Zu DOTS gehören aber auch geschultes Personal und zuverlässige Diagnoseverfahren, um eventuell vorhandene Resistenzen des Erregers erkennen und die richtige Wirkstofftherapie bestimmen zu können.

All das ist allerdings vergeblich, wenn inmitten der monatelangen Behandlung der Nachschub an Medikamenten versiegt. Deshalb ist der Erfolg der weltweiten DOTS-Kampagne vor allem eine Frage der örtlichen Infrastruktur und des politischen Willens. „Unter günstigen Voraussetzungen lassen sich so aber 90 Prozent der Patienten dauerhaft heilen und die Bildung von resistenten Erregern verhindern“, sagt Ulrichs.

Für den Mann auf Zimmer sechs des CTRI kommt all das zu spät. „Seine Prognose ist sehr schlecht“, sagt sein Arzt Kuzmin. „Für eine Pneumektomie, die er bei der ersten Tbc-Diagnose vor acht Jahren noch verweigerte, sei es nun auch zu spät.“

Diese Operation, in der die Ärzte die am stärksten befallenen Teile der Lunge heraus schneiden, kann die Erregerlast senken und die Belastung durch das absterbende, käsiges Gewebe lindern. Für weit fortgeschrittene Tbc-Fälle, die schlecht auf Medikamente ansprechen, ist sie oft das letzte Mittel. In Moskau werden die meisten dieser Eingriffe an der dreieinhalb Autostunde vom CTRI entfernten Zentralen Tuberkulose-Klinik durchgeführt, die im Stadtteil Sokolniki in einem ehemaligen Prunkbau aus der Zarenzeit untergebracht ist.

„605 Lungen-OPs haben wir letztes Jahr durchgeführt“, sagt der Brust-Chirurg Vsevolod Trusov. Seine Führung durch die Klinik



Russische Tbc-Kliniken sind fast immer überbelegt. Deshalb teilen sich meist mehrere Patienten das Zimmer und die Atemluft.

mit ihren 430 Betten hinterlässt gemischte Eindrücke: Das historische Gemäuer bröseln an vielen Stellen, die Bezüge der im Flur abgestellten leeren Betten sind durch das hunderte Male desinfizierten schmutzig-braun verfärbt. Im Keller wartet dagegen eine hochmoderne Diagnostik-Abteilung auf die Besucher. Besonders stolz ist man auf die selbst entwickelten Mikro-Arrays, auf einem Glasobjektträger untergebrachte Genechips. Mit ihnen lassen sich die Erreger eines Tbc-Patienten innerhalb weniger Stunden auf Resistenzgenen untersuchen. „Auch sonst ist die technische Einrichtung hier unten tipptop“, sagt Marc Jacobsen, der an der Abteilung für Immunologie des Berliner MPI für Infektionsbiologie unter anderem an molekularen Nachweisverfahren für unterschiedliche Tbc-Stämme arbeitet.

**Gefängnisse sind die gefährlichsten Brutstätten**  
Der Biologe ist in die russische Hauptstadt gekommen, um die seit einigen Jahren laufende Kooperation der Berliner mit Moskauer Kollegen auszubauen. Diese haben im Überfluss, woran es in Deutschland mangelt: von der Tbc angelegtes Lungengewebe, wie es bei den Operationen täglich anfällt. Nur mit Hilfe solcher Proben ließen sich die komplizierten Interaktionen zwischen Erregern und Immunsystem verstehen, die zur Bildung und Aufrechterhaltung, aber auch zum Zerfall des Granuloms führen (siehe „Das Granulum, Schlachtfeld der Immunabwehr“), sagt Jacobsen. „In Deutschland sind solche OPS einfach zu selten, um gezielt Forschung mit entnommenem Gewebe betreiben zu können.“

Diesmal ist Jacobsen aber nur zur Kontaktpflege in Moskau, die nächste Lungengewebeprobe wird erst im Frühjahr erwartet. Dann hat George Kosmiadi, der seit Jahren in den Labors des CTRI die Immunologie der Tbc erforscht, wieder mal eine kurze Nacht vor sich, in der er die Proben aufbereitet, bevor sie per Express nach Berlin geschickt werden. „In Berlin haben wir einfach viel bessere technische Voraussetzungen für unsere Studien“, sagt Kosmiadi zum Interesse der russischen Forscher an der Kooperation. Ethische Bedenken wegen des Probentransfers sehen die Forscher nicht - schließlich gäben die Patienten zuvor ihr Einverständnis zur Nutzung des Gewebes und man verwende lediglich im täglichen Betrieb des Moskauer Zentrums abfallendes Material.

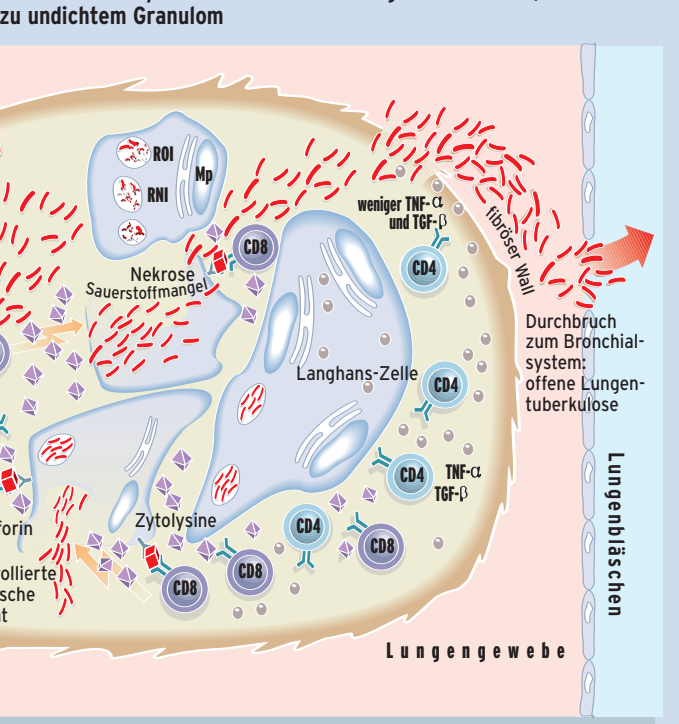
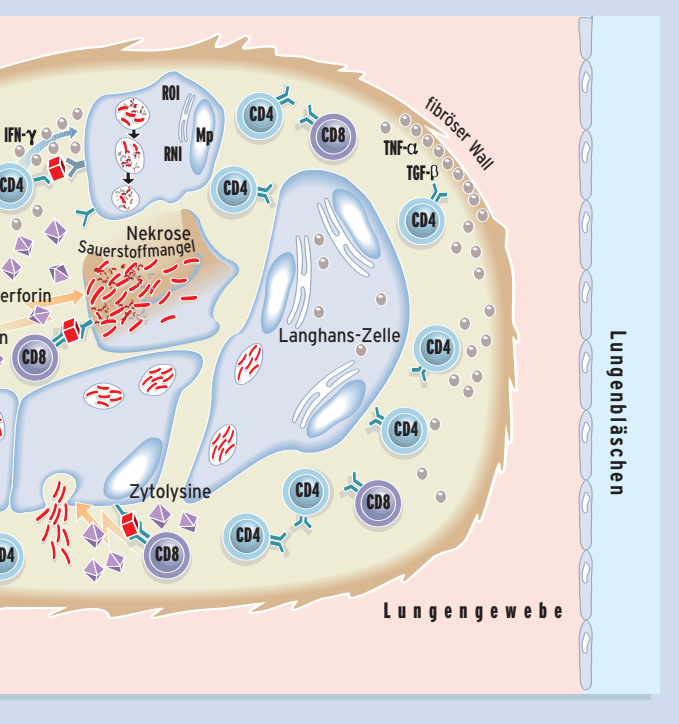
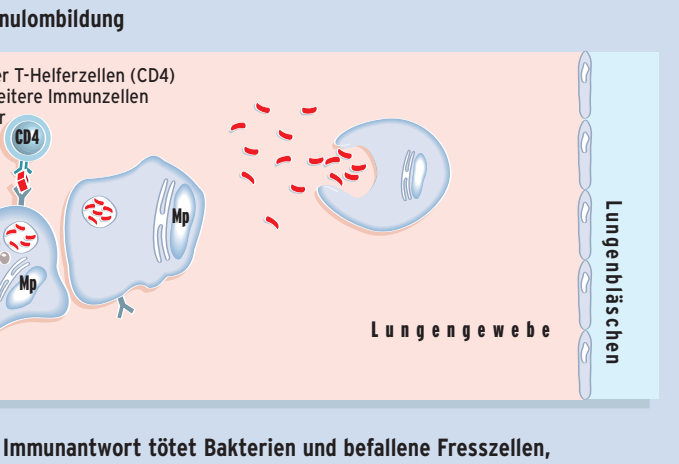
Nur ein kleines Stück Lunge musste Olga entnommen werden, einer blauen Mittelfingergröße, die sich gerade die Füße auf dem scheinbar unendlich langen Flur des Moskauer Tbc-Zentrums vertritt. „Ich kann mich nicht beklagen - als die Ärzte vor zwei Jahren zum ersten Mal die Knochen auf meinen Röntgenbildern sahen, dachten sie noch, es sei ein bö-

artiger Tumor.“ Jetzt ist ihre Prognose günstig, die Bakterien sprechen gut auf die Standardtherapie an. Die Kaufkraft ist ein Beleg dafür, dass die Tuberkulose in allen Gesellschaftsschichten zuschlägt.

Voll und ganz dem weitverbreiteten Vorurteil von der Tbc als Randgruppenproblem entspricht dagegen Jewgeni, ein Krimineller mit vernarbtem Gesicht und langjähriger Gefängnisstrafe. Er erholte sich in einem der meist mit vier Patienten belegten Krankenzimmer der Zentralklinik von seiner zweiten Lungenoperation. 1999 kam er das erste Mal unters Messer, doch statt in ein Sanatorium schickten ihn die Behörden danach direkt zurück in den Knast, wo die Krankheit bald wieder ausbrach. „Trotz einiger Verbesserungen in den letzten Jahren gehören die Gefängnisse Russlands immer noch zu den gefährlichsten Brutstätten der Tbc“, sagt Vsevolod Trusov, unter dessen Patienten viele Häftlinge sind. „Vor allem in den extrem beengten Untersuchungsgefängnissen stecken sich die Gefängnisse gegenseitig an.“

Die teils enorm hohe Infektionsrate unter Russlands Gefangenen machte die Tbc lange Zeit zum vermeintlichen Randgruppenproblem. Unter diesem Stigma leide nach wie vor die Ansteckung mit dem Aids-Erreger HIV, der sich in Russland ebenfalls dramatisch ausgebreitet habe, warnt Timo Ulrichs. Da das durch HIV geschwächte Immunsystem besonders anfällig für die Tbc ist, heize das in Russland weit verbreitete Virus die Tbc-Epidemie weiter an (siehe „Tödliche Kombination“).

Noch setzt sich das westliche Europa auf der Weltkarte der TB-Inzidenz deutlich von den ehemaligen Sowjetrepubliken ab (siehe „Tuberkulose-Verbreitung 2004“). Doch parallel mit den Tbc-Zahlen nahm seit 1999 auch der Flugverkehr zwischen den beiden Regionen massiv zu. Die Tuberkulose ist dadurch mehr denn je zu einem globalen Problem geworden. Helfen könnte die Umsetzung des DOTS-Programmes. Doch der vor einem Jahr unter anderem von der Weltgesundheitsorganisation ausgearbeitete Plan, die Ausbreitung der Krankheit bis 2015 zu stoppen, könnte schon an der Finanzierung scheitern - sie weist eine Lücke von 31 Milliarden Dollar auf.



## Das Granulum, Schlachtfeld der Immunabwehr

Tuberkulosebakterien gedeihen ausgerechnet in Makrophagen - jenen Fresszellen des Immunsystems, die Eindringlinge sonst unschädlich machen. Die Bazillen lassen sich zunächst auch verschlingen, blockieren dann aber auf noch nicht geklärte Weise ihre eigene Verdauung in den Phagosomen, den winzigen Mägen der Fresszellen. Einige Bazillen erwischen es aber doch - Makrophagen und die aus ihnen hervorgehenden vielkernigen Langhans-Zellen präsentieren deren Bruchstücke anderen Zellen.



Gewebeprobe mit Mykobakterien (gefärbte Stäbchen) unter dem Mikroskop

**T-Helferzellen (CD4)** senden daraufhin eine Reihe von Botenstoffen aus, mit denen sie die weitere Abwehr koordinieren: Chemokine locken weitere Immunzellen aus den angrenzenden Blutgefäßen an den Ort des Geschehens; Interferon-γ signalisiert den Makrophagen, die eingeschlossene

**T-Killerzellen (CD8)** gehen rabiater zur Sache: Sie sondern Granulysin und Perforin ab, Eiweißstoffe, die Löcher in die bakterielle Zellwand schlagen. Mit Zytolysinen können sie infizierte Fresszellen töten und aufbrechen.



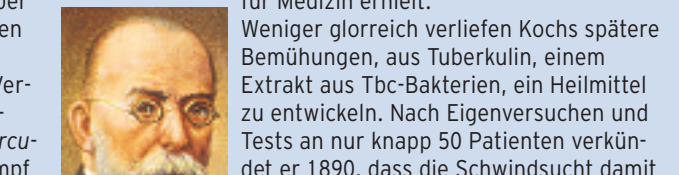
Das Ende eines Granuloms: Patientin in der präparierten Lunge eines Tbc-Kaviten

**Gerät die feine Balance der Immunantwort** aus dem Gleichgewicht, etwa wenn eine HIV-Infektion die CD4-Zellen tötet, droht ein Ausbruch der Tbc aus dem Granulum.

## Triumph und Niederlage des Robert Koch

Am 24. März 1882 hielt der Bakteriologe Robert Koch am physiologischen Institut der Universität Berlin seinen legendären Vortrag „Über Tuberkulose“. Koch hatte nicht nur den infektiösen Charakter der Krankheit nachgewiesen, sondern auch deren Verursacher dingfest gemacht, das Stäbchen-Bakterium *Mycobacterium tuberculosis*. „In Zukunft wird man es im Kampf gegen diese schreckliche Plage des Menschengeschlechts nicht mehr mit einem unbestimmten Wadern, sondern mit einem fassbaren Parasiten zu tun haben, dessen Lebensbedingungen zum größten Teil Robert Koch

bekannt sind und noch weiter erforscht werden können“, sagte Koch, der 1905 den Nobelpreis für Medizin erhielt. Weniger gloriereich verliefen Kochs spätere Bemühungen, aus Tuberkulin, einem Extrakt aus Tbc-Bakterien, ein Heilmittel zu entwickeln. Nach Eigenversuchen und Tests an nur knapp 50 Patienten verkündete er 1890, dass die Schwindsucht damit „mit Sicherheit zu heilen“ sei. Nachdem sein berühmter Kollege Rudolf Virchow das jedoch widerlegt hatte und die ersten seiner Patienten der Tbc erlagen, verzichtete Koch auf weitere Studien.



Quelle: F.A.Z.-Grafiken Karl-Heinz Döring / Fotost. Dr. Alek Rosen; Smirnow, Vladimir/TAR-TASS/Corbis (3); sag-images (3); medical picture; ipb/Hermann Bursch; Deutsches Hygiene-Museum Dresden

## TÖDLICHE Kombination

In Verbindung mit Aids ist Tuberkulose schwer zu bekämpfen.

Tuberkulose ist eine ansteckende Krankheit. Sie wird durch infektiöse Tröpfchen übertragen, die den Bazillus *Mycobacterium tuberculosis* enthalten. Allerdings ist ein Kranker nur dann ansteckend, wenn der Infektionsherd Anschluss an die Atemwege der Lunge bekommt („offene Tbc“). Ohne Behandlung steckt er nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr durchschnittlich zehn bis fünfzehn Personen an. Diese Zahl kann unter beengten Lebensumständen, zum Beispiel in Gefängnissen oder Flüchtlingslagern, wesentlich höher liegen.

Rund neunzig Prozent aller Infektionen werden vom Immunsystem zunächst in Schach gehalten, das die Erreger in einem Tuberkelknoten, dem Granulum (siehe „Das Granulum, Schlachtfeld der Immunabwehr“), abkapselt. Wenn das Alter, andere Krankheiten, zum Beispiel Aids, oder Unterernährung die Abwehrkräfte schwächen, kann sie jedoch auch Jahre später wieder ausbrechen.

Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts entwickelten die französischen Bakteriologen Albert Calmette und Camille Guérin mit einem Stamm des Erregers der Rindertuberkulose (*Mycobacterium bovis*) einen noch heute gebräuchlichen, nach ihnen benannten Impfstoff, den Bacille Calmette-Guérin (BCG). Die durch ihn ausgelöste Aktivierung des Immunsystems richtet sich auch gegen den Erreger der Tbc.

Ab 1928 empfahl das Gesundheitsministerium des Völkerbundes den neuen Impfstoff, in Deutschland wurde er aber erst nach dem Zweiten Weltkrieg eingeführt. Schuld war das Lübecker Impfunglück von 1930, bei dem der Impfstoff mit infektiösen Tbc-Bakterien verunreinigt war. Die meisten der 256 empfundenen Säuglinge erkrankten, 77 starben. Grundsätzlich kann eine BCG-Impfung Kinder zwar vor den schlimmsten Folgen einer Tbc-Infektion behüten, einen sicheren Schutz bietet sie aber nicht. Zudem erschwert sie die Diagnose, da geimpfte Menschen genau wie Infizierte positiv auf einen Immuntest mit Tuberkulin reagieren. Mit Hochdruck wird deshalb an wirksameren Impfstoffen geforscht. Bis dahin empfiehlt die WHO die BCG-Impfung nur noch für Säuglinge in Ländern mit hohen Tbc-Raten. In Deutschland wurde sie 1998 von der Empfehlungsliste der Ständigen Impfkommission genommen.

Hierzulande liegt die Rate der jährlichen Neuerkrankungen mit acht Fällen auf 100 000 Einwohner vergleichsweise niedrig, doch die Zahlen der WHO zeugen von einer globalen Epidemie: Rund ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit dem Tuberkulose-Erreger infiziert. Jahr für Jahr erkranken acht bis neun Millionen Menschen neu an der Krankheit, die im Jahr 2004 1,7 Millionen Todesopfer forderte. Rund ein Drittel der Fälle wurden aus Südstaaten gemeldet.

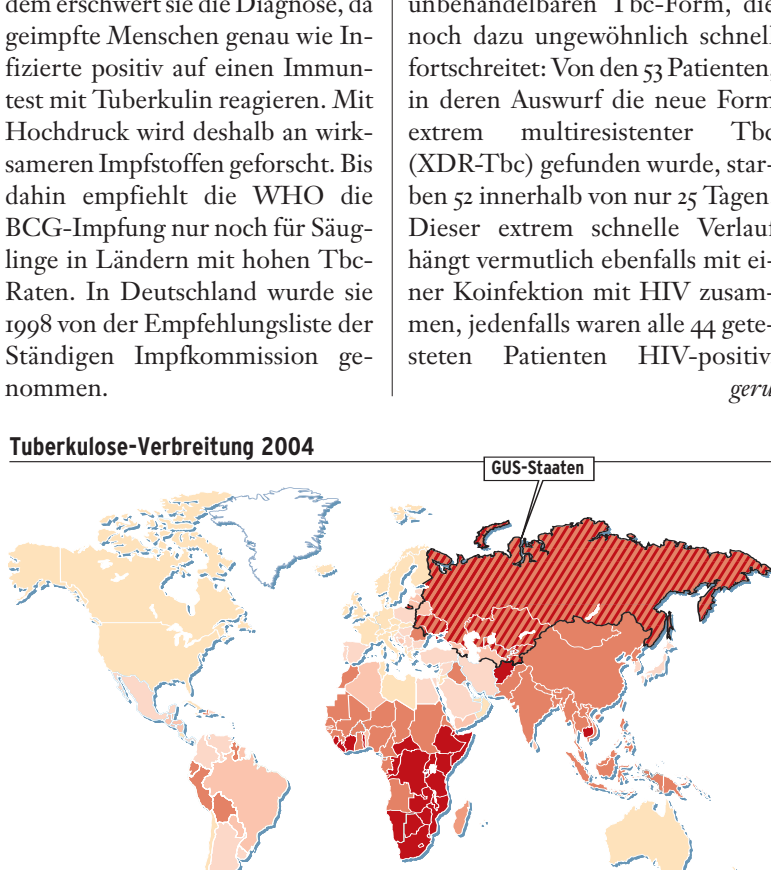
Betrachtet man jedoch die Zahl der Neuerkrankungen in Bezug auf die Bevölkerungszahlen, so liegt der südlich der Sahara gelegene Teil Afrikas mit fast 400 Neuerkrankungen pro Jahr und pro 100 000 Einwohnern weit vorn. Dort kommt die tödliche Kombination aus Tuberkulose und HIV besonders zum Tragen: Das HIV-Virus tötet die T-Helferzellen des Immunsystems, die eine entscheidende Rolle in der Abwehr der Tuberkulose haben. In HIV-Infizierten führt eine Tröpfcheninfektion mit Tuberkulosebakterien deshalb sehr viel leichter zu einem Ausbruch, gleichzeitig können latente, seit Jahren vorhandene Tbc-Granulome durch eine HIV-Infektion reaktiviert werden. Da nur eine aktive Tuberkulose ansteckend ist, steigt auch die Infektionsrate in der HIV-negativen Bevölkerung weiter an.

## Antibiotika versagen immer häufiger

Mit der Entdeckung verschiedener Antibiotika gegen die sehr zählebigen Bakterien hatte man ab den fünfziger Jahren endlich ein Mittel zur aktiven Therapie der Tuberkulose. Dies führte zeitweise zu einem starken Rückgang der weltweiten Neuerkrankungen, doch inzwischen haben sich Erregerstämme mit Resistenzen gegen jede einzelne der fünf gängigen Tbc-Antibiotika entwickelt. Die Kombination mehrerer solcher Resistenzen in einem Stamm kann zu multiresistenten Bakterien führen, die im Extremfall auf keines der bekannten Mittel ansprechen.

Im Herbst vergangenen Jahres meldete die WHO aus Tugela Ferry, einer Stadt in der südafrikanischen Provinz KwaZulu-Natal, das Auftreten einer solchen, praktisch unhandelbaren Tbc-Form, die noch dazu ungewöhnlich schnell fortschreitet: Von den 53 Patienten, in deren Auswurf die neue Form extrem multiresistenter Tbc (XDR-Tbc) gefunden wurde, starben 52 innerhalb von nur 25 Tagen. Dieser extrem schnelle Verlauf hängt vermutlich ebenfalls mit einer Kombination mit HIV zusammen, jedenfalls waren alle 44 getesteten Patienten HIV-positiv.

## Tuberkulose-Verbreitung 2004



Quelle: WHO Report 2006, Global Tuberculosis Control, Genf

## Medizingeschichte Der Mensch und die Tuberkulose

<b>4000 vor Chr.</b> In menschlichen Skelettresten aus der Kupferzeit finden sich Anzeichen von Knochentuberkulose.	<b>2000 vor Chr.</b> Tbc in Knochen und Lunge ägyptischer Mumien aus dem mittleren Reich, Hinweise aus Südamerika	<b>460 vor Chr.</b> Hippokrates beschreibt den „Schwund“. Die Krankheit ist weit verbreitet und fordert viele Todesopfer.	<b>1223 nach Chr.</b> Die Mongolen dringen nach Europa vor. Vermutlich mit dabei: der besonders aggressive Peking-Stamm der Tbc.	<b>1485</b> Botticelli malt die „Geburt der Venus“ zu Ehren der an Tbc verstorbenen Geliebten von Giuliano de' Medici.	<b>1546</b> Girolamo Fracastoro vertritt die Überzeugung, dass die Tbc ansteckend sei und durch „Sporen“ verbreitet werde.	<b>1699</b> Die italienische Stadt Lucca erlässt erstmals Gesetze gegen die Verbreitung der Schwindsucht.	<b>19. Jhd.</b> Im Zuge der industriellen Revolution wird Tbc von der „romantischen Krankheit“ zur „Krankheit des Proletariats“. 1815 stirbt jeder Vierte in England daran.	<b>1848</b> Alexandre Dumas veröffentlicht die „Kameliendame“, Verdi vertont deren tragischen Fall in „La Traviata“.	<b>1882</b> Robert Koch identifiziert das Stäbchenbakterium <i>Mycobacterium tuberculosis</i> als Erreger der Tuberkulose.	<b>1906</b> Calmette und Guérin entwickeln den BCG-Impfstoff, ersten Versuch am Menschen am 18. Juli 1921.	<b>1946</b> Mit dem neuen Wirkstoff Streptomycin wird erstmals die aktive Behandlung der Tuberkulose möglich.	<b>80er Jahre</b> Resistente Bakterienstämme machen Hoffnungen auf baldige Ausrottung zunichte, weltweite Zunahme.	<b>2006</b> Meldungen aus Südafrika über eine gegen fast alle gängigen Medikamente resistente, besonders tödliche Form der Tbc alarmieren die WHO.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------